

光催化烯烃的自由基氟磺酰基化

林锦鸿^{a,b} 肖吉昌^{*,a}^(a)中国科学院上海有机化学研究所 有机氟化学重点实验室 中国科学院大学 上海 200032)^(b)上海大学化学系 创新药物研究中心 上海 200444)

Photoredox Catalytic Radical Fluorosulfonylation of Olefins

Lin, Jinhong^{a,b} Xiao, Jichang^{*,a}^(a) Key Laboratory of Organofluorine Chemistry, Shanghai Institute of Organic Chemistry, University of Chinese Academy of Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200032)^(b) Department of Chemistry, Innovative Drug Research Center, Shanghai University, Shanghai 200444)

Sharpless 等在 1999 年首次提出了“点击化学”(Click Chemistry)的概念^[1], 并于 2001 年对“点击化学”进行详细阐述^[2]. 点击化学反应要求具有高产率、高选择性以及对各种官能团和反应条件优异的耐受性, 在复杂环境下具有高度的可预测性. 符合点击化学标准的代表性反应有两种, 分别是一价铜催化的末端炔烃和叠氮的环加成以及六价硫氟交换(Sulfur^{VI} Fluoride Exchange, SuFEx). 六价硫氟交换的理念是 2014 年提出来的, 也常被称为第二代点击化学^[3]. 六价硫氟 S^{VI}-F 官能团可在特定活化条件下接受亲核试剂(Nu⁻)的进攻, 断裂 S^{VI}-F 键, 构建 S^{VI}-Nu 键, 从而实现交换反应. SuFEx 这一概念已经被广泛应用于药物、新材料开发和分子生物学、化学生物学等诸多领域. 六价硫氟化合物在药物化学研究中, 除了以硫氟交换能力发挥作用之外, 硫氟官能团本身也可提高分子的药物活性. 例如, Sharpless 等^[4]发现, 抗菌分子中引入 SO₂F 基团之后活性有明显改善. 此外, 六价硫氟化合物在 ¹⁸F-标记及后续的正电子发射断层扫描中的研究也越来越受关注^[5-6]. 正是由于六价硫氟化合物的重要应用, 如何在分子中引入六价硫氟基团(尤其是氟磺酰基 FSO₂ 基团)也成为了有机氟化学的研究热点之一.

氟磺酰基化显然是构建 SO₂F 基团较为有效的方法. 氟磺酰基化一般采用亲电性的[FSO₂⁺]试剂, 如 SO₂F₂^[3]和 N-SO₂F^[7]类试剂等. 福州大学化学学院廖赛虎课题组曾发展了自由基型试剂 FSO₂Cl, 该试剂可用于烯烃^[8]和炔烃^[9]的自由基氟磺酰基化反应. 他们尝试以此试剂

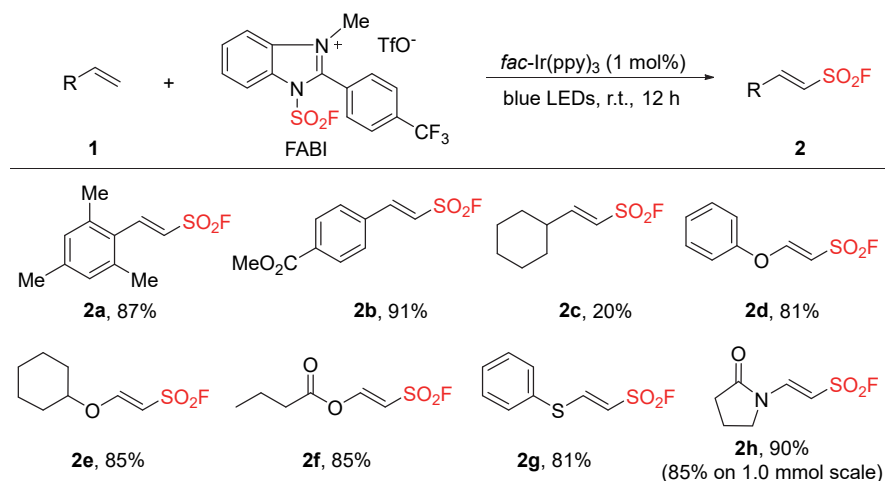
实现烯烃的双官能团化, 即在烯烃中同时引入 SO₂F 和其它基团如烷氧基(OR)等, 但却只能得到氯化-磺酰基化产物, 主要是因为 Cl-SO₂ 键在自由基条件下很容易断裂. 体系中产生的氟磺酰基自由基 FSO₂•进攻双键得到的烷基自由基将迅速从 FSO₂Cl 攫取氯原子生成氯化-磺酰基化产物. 这一步氯原子转移太过迅速, 以至于难以将烷基自由基氧化成正离子. 若能氧化成正离子, 则可接受亲核试剂进攻而实现不同类型的双官能团化. 鉴于这一局限性, 又考虑到 FSO₂Cl 存在的沸点低及水汽敏感等问题, 廖赛虎课题组^[10]又发展了新的自由基型试剂(FABI), 该试剂性质稳定, 使用方便. 他们还以此试剂实现了光催化烯烃的自由基氟磺酰基化和烷氧基化-氟磺酰基化(Scheme 1).

苯乙烯型的单取代末端烯烃可有效发生自由基的氟磺酰基化(Scheme 1a, 2a, 2b), 但烷基烯烃却难以被转化(2c); 这应该是由于苯基自由基中间体容易被氧化为正离子, 而烷基自由基则较难(见机理部分). 此反应也适用于多种富电子烯烃如烯醚、烯胺和烯基硫醚等(2d~2h), 1 mmol 的反应规模仍有很高的产率(2h).

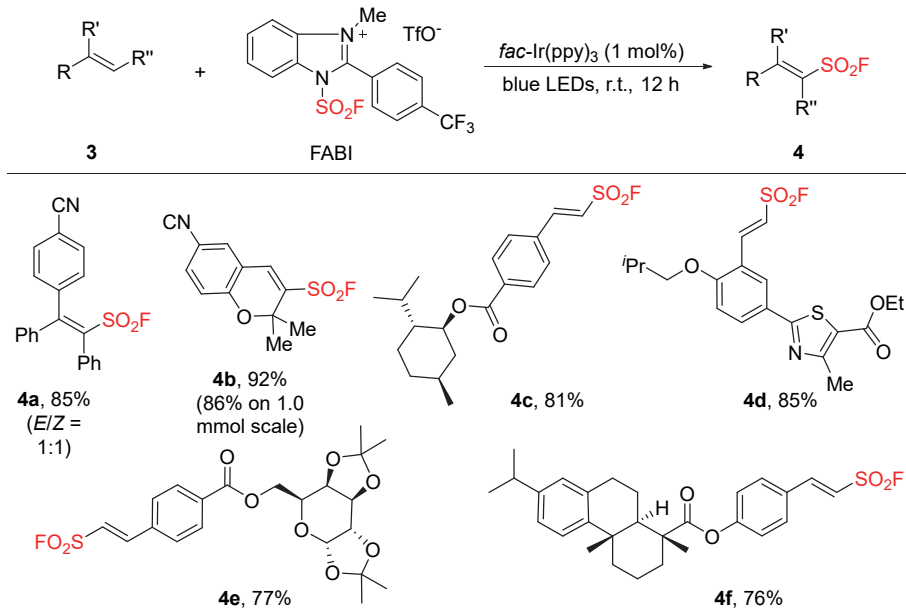
多取代烯烃也可顺利发生反应(Scheme 1b). 对于三芳基取代的底物, 反应的 E/Z 选择性很差(4a); 作者发现底物在该反应条件下会发生异构化, 这可能是导致低选择性的一个原因. 有意思的是, 许多天然产物的衍生物也能接入氟磺酰基(4b~4f), 展示出优异的官能团容忍性.

* Corresponding author. E-mail: jchxiao@sioc.ac.cn. Published online July 13, 2022.

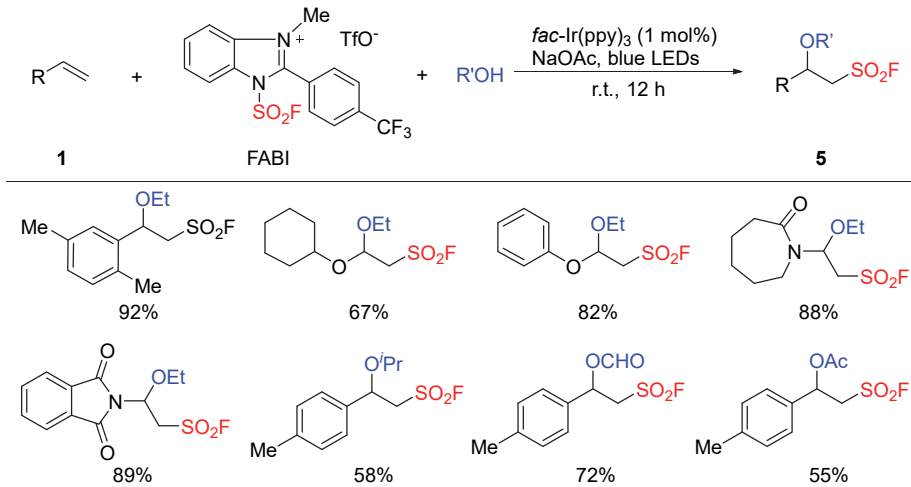
(a) Scope of radical fluorosulfonylation of terminal olefins and electron-rich alkenes



(b) Scope of multi-substituted olefins and late-stage modification of natural products



(c) Alkoxy-fluorosulfonyl difunctionalization of olefins



Scheme 1 光催化烯烃的自由基氟磺酰基化

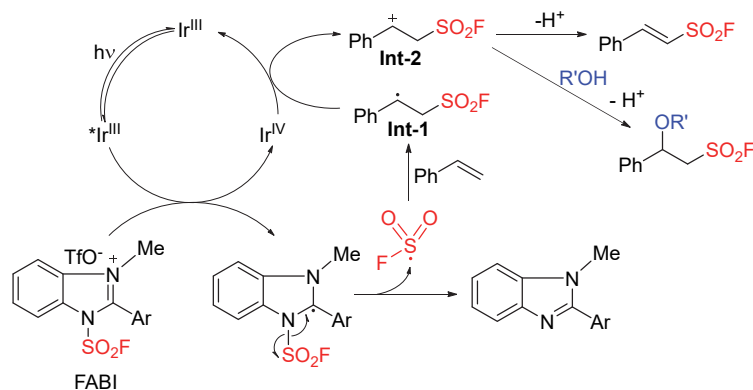
Scheme 1 Photoredox catalytic radical fluorosulfonylation of olefins

随后作者考察了烯烃的双官能团化——烷氧基化/氟磺酰基化(Scheme 1, c). 各种苯乙烯型底物都可反应; 富电子烯烃如烯醚、烯胺等也能适用; 除醇以外, 羧酸也可作亲核试剂实现双官能团化.

作者以自由基阻止实验和自由基钟实验证明反应经历了自由基过程, 并推测了如 Scheme 2 所示的反应机理. 光催化剂 Ir^{III} 在光照下被激发之后可还原试剂 FABI, 释放出的 $\text{FSO}_2\cdot$ 自由基进攻双键产生自由基中间

体 **Int-1**. **Int-1** 被 Ir^{IV} 氧化后得到正离子中间体 **Int-2**. **Int-2** 发生消除可得到氟磺酰基取代的烯烃, 而在醇或羧酸存在下则发生亲核进攻得到双官能团化产物.

廖赛虎课题组发展了新的自由基型氟磺酰基化试剂 FABI, 该试剂与他们之前的 FSO_2Cl 相比具有明显的优越性, 如性质稳定、操作简便、具有更广的适用范围. 他们以此试剂实现了光催化烯烃的自由基氟磺酰基化和烷氧基化-氟磺酰基化反应.



图式 2 反应机理

Scheme 2 Plausible reaction mechanism

References

- [1] Sharpless, K. B.; Kolb, H. C. *Book of Abstracts, 217th ACS National Meeting*, Anaheim, Calif., 1999, March 21~25, ORGN-105.
- [2] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.
- [3] Dong, J.; Krasnova, L.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9430.
- [4] Zhang, J.; Zhao, X.; Cappiello, J. R.; Yang, Y.; Cheng, Y.; Liu, G.; Fang, W.; Luo, Y.; Zhang, Y.; Dong, J.; Zhang, L.; Sharpless, K. B. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2021**, *118*, e2103513118.
- [5] Zheng, Q.; Xu, H.; Wang, H.; Du, W.-G. H.; Wang, N.; Xiong, H.; Gu, Y.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Yang, G.; Wu, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 3753.
- [6] Zhang, W.; Deng, X.; Zhang, F.-X.; Lin, J.-H.; Xiao, J.-C.; Liang, S. H. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4992.
- [7] Guo, T.; Meng, G.; Zhan, X.; Yang, Q.; Ma, T.; Xu, L.; Sharpless, K. B.; Dong, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2605.
- [8] Nie, X.; Xu, T.; Song, J.; Devaraj, A.; Zhang, B.; Chen, Y.; Liao, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 3956.
- [9] Nie, X.; Xu, T.; Hong, Y.; Zhang, H.; Mao, C.; Liao, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 22035.
- [10] Wang, P.; Zhang, H.; Nie, X.; Xu, T.; Liao, S. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 3370.

(Zhao, C.)